جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۰، شماره ۲، تابستان ۸۴
صفحات ۱۳۵- ۱۴۲

ارتباط پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC ، با میزان کم HDL-C در جمعیت تهران

مریم السادات دانشپور * M.Sc. ، **مهدی هدایتی** * Ph.D. ، **فریدون عزیزی** *✉ M.D.

چکیــده

هدف: بررسی ارتباط پلی مورفیسم C-514T در ژن LIPC ، با میزان کم HDL-C در جمعیت تهران.

روش بررسی: در نمونه سرمی ۲۵۸ مرد و ۲۸۷ زن، میزان گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C اندازه‌گیری گردید. DNA ژنومی استخراج، و قطعه‌ای از ژن LIPC با روش PCR تکثیر گردید و سپس با روش RFLP اثر آنزیم NlaIII بر آن بررسی گردید.

یافته‌ها: فراوانی الل T در مردان ۰/۱۶۴ و در زنان ۰/۱۴۴ می‌باشد. با تعدیل اثر سیگار، BMI و فشارخون ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم این الل و میزان HDL-C مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد که در جمعیت تهران، فراوانی الل T در پلی‌مورفیسم C-514T در ژن LIPC مشابه سایر سفیدپوستان است و بین آن و میزان کم HDL-C ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: LIPC ، HDL کلسترول، پلی‌مورفیسم، NlaIII ، تهران

مــقدمــه

امروزه یکی از مباحث نوین بیولوژی ملکولی، ژنتیک و پزشکی بررسی میزان بیان ژنها در شرایط سلامت و بیماری است. بیماریهای قلبی- عروقی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع بشری محسوب می‌گردند. میزان کم High Density Lipoprotein (HDL-C) یکی از عوامل موثر در بالا بردن خطر ابتلا به بیماریهای قلبی – عروقی Cardio Arterial Disease (CAD) می‌باشد. (۱) از دیگر عواملی که می‌توانند باعث بیماری‌های قلبی- عروقی شوند می‌توان عوامل سن، جنس، فشار خون، دیابت، سابقه فامیلی و میزان بالای LDL-C را نام برد. (۲) کاهش میزان HDL-C می‌تواند در نتیجه فاکتورهای محیطی مانند چاقی (۳) ، نحوه زندگی و مصرف سیگار (۲) و یا عوامل ژنتیکی (۴) بوجود آید. مطالعات فامیلی و بررسی‌های انجام شده بر روی دوقلوها نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مسئول حدود ۶۰٪ تغییرات غلظت HDL-C می‌باشند. (۵) آنزیم لیپاز کبدی(LIPC) باعث تبدیل LDL و LDL های بزرگ به قطعات کوچکتر و

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۶ ، پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۴/۱۵

✉ * نویسنده مسئول: دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان طالقانی – مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم – تهران ـ ایران
* دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان طالقانی – مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم
آدرس پست الکترونیک: azizi@erc.ac.ir

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

فشرده‌تر LDL و همچنین HDL_2 به HDL_3 می‌شود. از دیگر نقش‌های این آنزیم می‌توان نقش واسطه‌ای آن در برداشت کلسترول از HDL و انتقال آن به کبد را نام بر د. (۶) ژن این پروتئین به طول ۳۵kb شامل ۹ اگزون بر روی کروموزوم 15q21 قرار دارد. (۷) در ناحیه پروموتر این ژن پلی‌مورفیسم C-514T با کاهش فعالیت این آنزیم و افزایش میزان HDL-C ، در برخی جمعیت‌ها ارتباط نشان داده است. (۸)

در مطالعه قند و لیپید تهران مشخص شده است که ۳۲٪ از جمعیت مورد مطالعه دارای HDL پایین هستند (۹) و ۳۰/۱٪ به سندرم متابولیک دچارند. (۱۰) از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در زمینه ارتباط این ژن و کاهش HDL در تهران نشده است، هدف این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم C-514T در ژن LIPC و میزان HDL کلسترول در جمعیت تهرانی بوده و بدلیل اهمیت فاکتورهای محیطی در این پلی‌مورفیسم، نقش سیگار، وزن و فشارخون در این مطالعه بررسی شده است.

روش بـــررســـی

جامعه مورد بررسی از مطالعه قند و لیپید تهران می‌باشد. مطالعه قند و لیپید تهران بررسی آینده‌نگری است که به منظور بررسی عوامل خطرساز بیماریهای غیرواگیر و مداخله برای کاهش بروز آنها طی دو مرحله در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام می‌شود. (۱۰-۱۲)

انتخاب گروه‌های مورد بررسی . در این مطالعه مقطعی از شرکت کنندگان در طرح قند و لیپید که تا تاریخ ۸۲/۶/۳۰ برای انجام مرحله دوم مطالعه مراجعه کرده بودند، افرادی در محدوده سنی ۷۰-۳۰ انتخاب گردیدند و افرادی که که دارای میزان کلسترول بیشتر از ۲۵۰ mg/dl و تری‌گلیسرید بیشتر از ۴۰۰ mg/dl و سابقه بیماری‌های قلبی- عروقی داشتند از این مطالعه حذف گردیده و سپس منحنی توزیع HDL در ۵۴۵ نفر افراد باقی‌مانده مطابق شکل ۱ رسم گردید. همانطور که مشاهده می‌شود توزیع میزان HDL در این جامعه نرمال می‌باشد و میزان HDL در سرم ۴۷/۲٪ این افراد کمتر از ۳۵mg/dl است. سپس صدک ۱۵ در ابتدا، وسط و انتهای منحنی مشخص گردید و تعداد ۲۷۰ نفر در سه گروه HDL به شرح زیر قرار گرفتند: صدک ۱۵: HDL≤۲۸mg/dl (۸۲ نفر)، صدک ۴۲/۵-۵۷/۵: HDL=۳۵-۳۹mg/dl (۱۰۱ نفر) و صدک ۸۵: HDL≥۴۷mg/dl (۸۷ نفر) از کلیه نمونه‌های مورد بررسی، پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودن، دو نمونه خون محیطی لخته و حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد. همچنین اطـلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، سطح فعالیت بدنی، بیماری کرونر قلبی و وضعیت افراد از نظر بارداری و یا یائسگی بصورت پرسشنامه‌ای ثبت گردید. داده‌های مربوط به قد، وزن و فشار خون اندازه‌گیری گردید و نمایه توده بدنی (Body Mass Index (BMI) ، حاصل تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر) محاسبه گردید.

روش‌های آزمایشگاهی . میزان کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم و قند خون ناشتا بوسیله کیت‌های تجاری (پارس آزمون – تهران) اندازه‌گیری شد. HDL-C پس از رسوب با فسفوتنگستات اندازه‌گیری گردید. سپس LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد (۱۳) برای نمونه‌هایی که میزان تری‌گلیسرید آنها کمتر از mg/dl ۴۰۰ بود محاسبه و بیمارانی با سطح تری‌گلیسرید بالاتر از mg/dl ۴۰۰ از مطالعه حذف گردیدند.

در این مطالعه تعداد ۲۷۰ نفر در سه گروه HDL مورد بررسی قرار گرفتند. این سه گروه از نظر سن و میزان کلسترول هماهنگ شدند به نحوی که این متغیرها در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشته باشند.

استخـراج DNA ژنـومـی . ابتدا نمونه‌ها توسط (Tris-HCl 10mmol/L,$MgCl_2$ 5mmo/L, Lysis Buffer Triton X %1 pH 7.6) و بافر (P B S) Phosphate Buffer Saline شسته شد و (RBCها) Red Blood Cell از محیط حذف گردید، سپس DNA توسط روش Salting out از (WBCها) White Blood Cell استخراج گردید (۱۴) و DNA حاصل در ۲۰ °C- نگهداری شد. پس از بررسی کمی

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

و کیفی (DNA) Dioxy Nucleotide Acide استخراجی با اسپکتروفتومتر، تکثیر بخشی از پروموتر ژن LIPC شامل bp ۲۸۵ به روش PCR انجام گردید.

PCR . هر محلول Polymerase Chain Reiction (PCR) (کوکتل) به مقدار µL ۲۵ شامل: dNTPs, mix(0.2mM) 10X PCR buffer, $MgCl_2$(1.5mM) Taq DNA Polymerase (0.25U) و جفت پرایمرهای رفت و برگشت به غلظت ۴۰pmol: 5'-TCT AGG ATC ACC TCT CAA TGG GTC A-3' و 5'-GGT GGC TTC CAC GTG GCT GCC TAA G-3' (تهیه شده از شرکت سیناژن) بود. به هر لوله میزان ng ۱۰۰ از DNA استخراج شده اضافه گردید و پس از افزودن روغن معدنی استریل به نمونه‌ها، این لوله‌ها سانتریفوژ و سپس به دستگاه ترموسایکلر (ساخت کارخانه Hybid انگلستان) منتقل گردیدند. شرایط ترمال سایکلر پس از بهینه‌سازی شامل این موارد بود: **۱.** مرحله واسرشت (Denaturation) ابتدایی، ۳ دقیقه در دمای۹۵°C (یک سیکل)، **۲.** مرحله واسرشت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۵°C ، **۳.** مرحله اتصال (Annealing) ۳۰ ثانیه در دمای۶۳°C ، **۴.** مرحله طویل‌سازی (Extension) ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲°C (مراحل ۲ تا ۴ ، ۳۵ سیکل تکرار شد)،

۵. مرحله واسرشت نهایی۳ دقیقه در دمای ۷۲°C (یک سیکل) کنترل صحت تکثیر PCR با استفاده از کنترلهای مثبت و منفی بررسی گردید (۸) .

RFLP (Restriction Fragnent Polymorphism) . µL ۱۰ از محصولات PCR تحت اثر هضم با U ۱ آنزیم NlaIII (تهیه شده از شرکت فرمنتاز، کانادا) به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ °C انکوبه شدند.

الکتروفورز . نتیجه الکتروفورز محصولات RFLP ، (ژل آگارز ۴٪ و بافر TBE ، رنگ‌آمیزی با اتیدیوم برماید) پس از تصویربرداری از الگوی باندها توسط دستگاه Transluminator بر روی دیسکت ذخیره گردیدند. الگوی باندهای حاصل برای الل T ، قطعات bp 215 و bp 70 و برای الل C یک قطعه bp 285 می‌باشد.

روش‌های آماری . داده‌ها بوسیله نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بصورت درصد بیان شد. از آزمون ANOVA دو دامنه به دنبال post-hoc با آزمون‌های چندگانه توکی برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی دو گروه مرد و زن همچنین در سه گروه CC,CT,TT استفاده گردید. سطح معنی‌دار آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد .

نتایج

در این مطالعه تعداد ۵۴۵ نفر با میانگین سنی ۴۶/۹ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۲۵۸ نفر مرد و ۲۷۸ نفر زن بودند. متوسط متغیرهای بالینی و تن سنجی شامل: سن ، نمایه توده بدنی، فشار خون، تعداد افراد سیگاری و متوسط تعداد نخ سیگار مصرفی در کل جمعیت و گروه‌های مرد و زن به تفکیک در جدول ۱. آورده شده است . فراوانی الل T در کل جمعیت مورد بررسی ۰/۱۵۴ و فراوانی الل C در این جمعیت ۰/۸۴۶ بود. درصد افراد هموزیگوت برای الل T در زنان و مردان کمتر از درصد افراد هموزیگوت برای الل C بود (۷۳/۲٪ و۶۹/۸٪ در مقابل ۲/۱ ٪ و۲/۷٪) . با بررسی فراوانی این دو الل در دو جنس مرد و زن ، فراوانی الل T در مردان بیش از زنان (۰/۱۶۴ در مقابل ۰/۱۴۴) بدست آمد، همانطور که در جدول مذکور مشاهده می شود میانگین سنی، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و میزان قند ناشتا مردان و زنان شرکت کننده در این مطالعه تقریباً برابر می باشد . میزان نمایه توده بدنی و نسبت کلسترول تام به میزان HDL کلسترول در مردان بطور معنی داری بیشتر از زنان (P<۰/۰۰۱) و میزان سرمی کلسترول تام و HDL-C در زنان بطور معنی‌داری بیشتر از میزان آن در مردان می باشد. ارتباط فاکتورهای مورد بررسی با ژنوتیپ‌های مورد نظر در کل جمعیت در جدول ۲. آورده شده است . همانطور که مشاهده می‌شود ارتباط معنی داری بین میزان HDL-C خون محیطی در سه ژنوتیپ CC, CT, TT مشاهده نگردید، البته در زنان

میزان HDL-C افراد با ژنوتیپ TT بیشتر از میزان آن در افرادی می‌باشد که ژنوتیپ آنان CC می‌باشد (۱۰±۴۷ در مقابل ۹±۴۰)، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. برای بررسی دقیق‌تر این ارتباط، تنها حضور الل T مدنظر قرار گرفت و بدین منظور افراد تحت بررسی در دو گروه CC و TT/CT قرار گرفتند. در این بررسی میانگین HDL-C در گروه TT/CT نسبت به گروه CC افزایش نشان داد اما این افزایش، حتی پس از اثر دادن عوامل سن، BMI، فشارخون و سیگار، از نظر آماری معنی‌دار نبـود. افراد تحت بـــررسی از نظر میزان HDL-C به سه گروه کم متوسط و بالا تقسیم گردیدند و خصوصیات این سه گروه در جدول۳ قابل بررسی می‌باشد. غلظت تری‌گلیسرید و نسبت TC/HDL-C در گروه HDL-C پایین بطور معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) بالاتر از گروه‌های دیگر می‌باشد و برعکس این نتایج برای غلظت LDL-C مشاهده می‌شود. در گروه با HDL-C پایین درصد فراوانی ژنوتیپ CC بیشتر از گروه با HDL-C بالا می‌باشد (۷۳/۲٪ در مقابل۶۳/۲٪) و در مقابل درصد فراوانی ژنوتیپ TT در گروه یا HDL بالا بیشتر می‌باشد (۴/۶٪ در مقابل ۰٪) به همین ترتیب فراوانی الل T با افراد HDL-C بالا بیشتر از گروه با HDL-C پایین می‌باشد (۰/۲۰۶ در مقابل ۰/۱۳۴) . تنها تفاوت معنی‌دار مشاهده شده در تفاوت میزان HDL-C در این گروه

جدول ۱. متغیرهای ژنتیکی، بالینی، تن سنجی و سرمی در گروه های مرد و زن به تفکیک

متغیر	مرد (n=۲۵۸)	زن (n=۲۸۷)	ارزش p
ژنوتیپ LIPC :			
(%)CC	۱۸۰(۶۹/۸)	۲۱۰(۷۳/۲)	-
(%)CT	۷۱(۲۷/۵)	۷۱(۲۴/۷)	-
(%)TT	۷(۲/۷)	۶(۲/۱)	-
فراوانی الل T	۰/۱۶۴	۰/۱۴۴	-
سن(سال)	۱۱±۴۶/۹	۱۱±۴۶/۹	۰/۹۸۵
نمایه توده بدنی($BMI(kg/m^2)$	۳/۷±۲۶/۴	۴/۵±۲۸/۷	<۰/۰۰۱
فشار خون سیستولیک	۱۵±۱۱۷	۱۹±۱۱۶	۰/۳۲۲
فشار خون دیاستولیک	۱۰±۷۶	۱۰±۷۵	۰/۲۴۴
تعداد نخ سیگار مصرفی در روز	۷/۵±۸/۹	۷/۸±۷/۸	۰/۶۰۲
کلسترول تام (mg/dl)	۳۷±۱۸۵	۴۰±۱۹۴	۰/۰۰۷
تری گلیسرید (mg/dl)	۷۱±۱۵۹	۷۷±۱۴۷	۰/۰۷۴
(mg/dl) HDL-C	۸/۶±۳۵/۲	۹/۲±۴۰/۱	<۰/۰۰۱
(mg/dl)LDL-C	۷۱±۱۵۹	۷۷±۱۴۷	۰/۰۶۳
نسبت TC/HDL	۱/۷±۶/۱	۱/۷±۵/۴	<۰/۰۰۱
قند خون ناشتا(mg/dl)	۳۱±۹۷	۳۶±۹۷	۰/۸۳۰

جدول۲. ارتباط الل های C و T با متغیرهای بالینی و تن سنجی و مقادیر سرمی متغیرهای آزمایشگاهی و شاخص‌های لیپیدی درگروه‌های مرد و زن به تفکیک

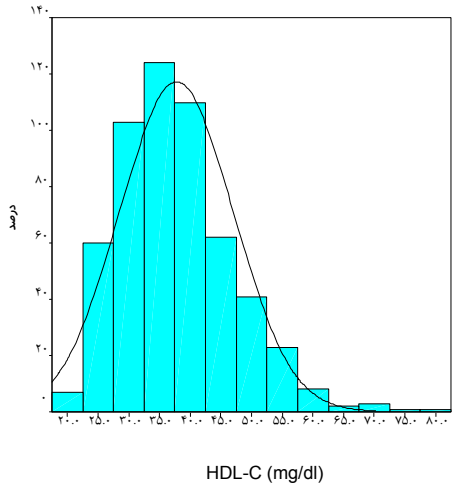
متغیر	CC	CT	TT
مردان			
تعداد	۱۸۰	۷۱	۷
سن(سال)	۴۷±۱۱	۴۷±۱۰	۳۹±۵
نمایه توده بدنی(BMI(kg/m2	۲۶/۳±۳/۹	۲۶/۵±۳/۰	۲۶/۸±۲/۵
فشار خون سیستولیک(mm/Hg)	۱۱۹±۱۷	۱۱۵±۱۱	۱۱۸±۱۲
فشار خون دیاستولیک(mm/Hg)	۷۶±۱۱	۷۶±۱۰	۸۰±۵
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۲±۳۶	۱۹۳±۳۸	۱۷۵±۳۱
تری گلیسرید(mg/dl)	۱۵۸±۷۲	۱۵۸±۶۷	۲۰۵±۵۷
HDL-C (mg/dl)	۳۴/۷±۸/۷	۳۶/۸±۸/۱	۳۲/۳±۳/۰
LDL-C (mg/dl)	۱۷۱±۳۱	۱۲۵±۳۲	۱۰۸±۲۶
قند خون ناشتا (mg/dl)	۹۷±۳۳	۹۷±۳۰	۸۹±۳/۵
نسبت TC/HDL	۶/۱±۱/۷	۶/۰±۱/۷	۶/۹±۱/۸
زنان			
تعداد	۲۱۰	۷۱	۶
سن(سال)	۴۷±۱۱	۴۶±۱۱	۵۱±۱۰
نمایه توده بدنی(BMI(kg/m2	۲۸/۳±۴/۶	۲۹/۸±۴/۴	۲۸/۱±۴/۰
فشار خون سیستولیک(mm/Hg)	۱۱۶±۱۹	۱۱۶±۱۸	۱۱۲±۱۶
فشار خون دیاستولیک(mm/Hg)	۷۵±۱۰	۷۵±۹	۷۵±۱۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۹۳±۴۱	۱۹۶±۳۷	۲۰۱±۴۳
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۴۷±۷۸	۱۴۹±۷۷	۱۴۰±۴۶
HDL-C (mg/dl)	۴۰±۹	۳۹±۹	۴۷±۱۰
LDL-C (mg/dl)	۱۲۳±۳۲	۱۲۶±۳۵	۱۳۱±۳۵
قند خون ناشتا (mg/dl)	۹۸±۳۸	۹۳±۲۹	۸۴±۸/۶
نسبت TC/HDL	۵/۴±۱/۸	۵/۵±۱/۷	۴/۸±۰/۷

جدول ۳. متغیرهای ژنتیکی، بالینی، تن سنجی و سرمی در سه گروه HDL-C

متغیر	صدک۱۵>HDL ≤۲۸mg/dL (n=۸۲	صدک۴۲/۵-۵۷/۵=HDL ۳۵-۳۹mg/dl (n=۱۰۱)	صدک۸۵<HDL ≤۴۷mg/dL (n=۸۷)
ژنوتیپ LIPC :			
CC(%)	۶۰(۷۳/۲)	۷۱(۷۰/۳)	۵۵(۶۳/۲)
CT(%)	۲۲(۲۶/۸)	۲۹(۲۸/۷)	۲۸(۳۲/۲)
TT(%)	-	۱(۱)	۴(۴/۶)
فراوانی الل T	۰/۱۳۴	۰/۱۵۳	۰/۲۰۶
سن(سال)	۴۶±۱۱	۴۴±۱۰	۴۹±۱۱
نمایه توده بدنی($BMI(kg/m^2$	۲۸±۴	۲۸±۴	۲۷±۴
فشار خون سیستولیک(mm/Hg)	۱۱۹±۱۸	۱۱۵±۱۹	۱۱۵±۱۶
فشار خون دیاستولیک(mm/Hg)	۷۶±۱۰	۷۶±۱۰	۷۴±۱۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۸۵±۳۹	۱۸۶±۳۸	۱۹۷±۳۷
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۰۸±۸۰*†	۱۵۳±۷۶	۱۱۳±۴۹
LDL-C(mg/dl)	۱۱۰±۳۲	۱۱۹±۳۰	۱۲۷±۳۴
نسبت TC/HDL	۷/۴±۱/۹*†	۵/۷±۱/۷	۴/۴±۱/۳

*(P<۰/۰۰۱) در مقایسه با صدک۵۷/۵-۴۲/۵ و صدک ۸۵<

† (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با صدک ۸۵<



نمودار ۱. توزیع HDL در جمعیت مورد مطالعه

انتخاب شده بین دو گروه CC و TT می‌باشد (TT:۴۹±۹mg/dl درمقابل CC:۳۸±۱۲mg/dl، p<۰/۰۰۱).

بحـــث

بررسی حاضر ارتباط یکی از عوامل ژنتیکی تاثیرگذار در میزان HDL-C را با فراوانی HDL-C پایین در جامعه ایرانی، مطالعه نمود. یافته‌ها نشان داد که فراوانی الل T در پلی‌مورفیسم C-514T در ژن لیپاز کبدی (LIPC) در جمعیت تهران مشابه سایر سفیدپوستان (Caucasian) می‌باشد ولی ارتباط معنی‌داری بین کاهش میزان HDL کلسترول و فراوانی الل T در جمعیت تهران، وجود ندارد .

بیماری‌های قلبی-عروقی از عوامل اصلی مرگ و میر در جوامع صنعتی می‌باشند و در بروز این بیماری‌ها عوامل محیطی و ژنتیکی زیادی تاثیرگذار می‌باشند. (۱) میزان کم HDL-C بعنوان یکی از عوامل خطر در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی شناخته شده است. در مطالعات قند و لیپید تهران مشخص شده است که در۷۳٪ جمعیت مورد بررسی غلظت HDL-C کمتر از حد طبیعی می‌باشد (۱۵) این کاهش، می‌تواند در اثر تغییر نحوه زندگی، نامناسب بودن رژیم غذایی، کاهش فعالیت فیزیکی، افزایش شیوع هایپرتری گلیسریدمی، شیوع چاقی و استعمال دخانیات باشد. (۱۰) عوامل ژنتیکی مختلفی می‌توانند بر میزان HDL-C تاثیرگذار باشند، همانطور که در تحقیق پیشین بین پلی‌مورفیسم TaqI در اینترون ۱ ژن CETP و میزان HDL-C در جمعیت تهران ارتباط مشاهده گردید. (۱۷،۱۶) از آنجا که آنزیم لیپاز کبدی در متابولیسم HDL-C نقش مهمی بازی می‌کند بررسی‌های مختلفی بر روی پلی‌مورفیسم‌های ژن این آنزیم انجام شده است. یکی از جهش‌های شناخته شده که با میزان HDL-C ارتباط نشان داده است پلی‌مورفیسم C-514T در ناحیه پروموتور ژن LIPC می‌باشد که در این پلی‌مورفیسم الل T با افزایش میزان HDL-C ارتباط نشان داده است.

مطالعات پیشین نشان داده است که فراوانی الل T در سفیدپوست‌ها (۰/۲۱-۰/۱۵)، آمریکائی‌های افریقایی (۰/۵۳-۰/۴۵) و ژاپنی‌های امریکایی (۰/۴۷) می‌باشد. (۱۸) نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر هماهنگی فراوانی الل در تهران با سایر سفیدپوست‌ها می‌باشد، بطوریکه فراوانی الل T در زنان ۰/۱۴۴ و در مردان ۰/۱۶۴ می‌باشد. در جمعیت‌های تحت بررسی در نژادهای مختلف بین این پلی‌مورفیسم و فعالیت آنزیم لیپاز کبدی و در نتیجه میزان HDL-C ارتباط مشاهده شده است. (۸) اما در بررسی های انجام شده در این مطالعه ارتباط معنی‌داری در این خصوص مشاهده نشده است. تفاوت بین میزان HDL-C در دو گروه حاوی ژنوتیپ TT و CC کاملا مشهود می‌باشد (۴۷±۱۰ در مقابل ۴۰±۹/۱) اما بررسی‌های آماری نشان داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. این تفاوت را می توان در تفاوت فراوانی ژنوتیپ های مختلف این الل در سه گروه HDL-C مشاهده نمود بطوریکه در گروه HDL-C پایین فراوانی ژنوتیپ CC بیشتر می باشد و در این گروه افرادی با ژنوتیپ TT وجود

ندارند از طرفی در گروه HDL-C بالا فراوانی ژنوتیپ CC کمتر و ۴/۶٪ افراد حاوی ژنوتیپ TT می‌باشند. عدم امکان اندازه‌گیری فعالیت آنزیم لیپاز کبدی یکی از محدودیت‌های این تحقیق بود زیرا در مطالعات دیگران بین پلی‌مورفیسم C-514T در ژن LIPC و فعالیت این آنزیم ارتباط مشاهده شده است. (۱۹-۲۲)

نتیجه‌گیری: بطور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که فراوانی الل T در پلی‌مورفیسم C-514T در ژن LIPC مشابه سایر سفید پوستان می‌باشد و بین این پلی‌مورفیسم و میزان کمHDL-C در جمعیت تهران ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید. با مطالعات بیشتر در این زمینه، از جمله بررسی همزمان فعالیت این آنزیم و پلی‌مورفیسم C-514T ، می‌توان به نتایج قطعی‌تری دست پیدا نمود.

References

1. GordenT, Casteli WP, Hjortland MC. Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. Am J Med1977;62:707-14.

2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D,Belanger AM, Silbershartz H, Kannel WB, Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47.

3. Sespre's JP. Dyslipidaemia and obesity. Ballieres Clin Endocrinol Metab 1994;8:626-660.

4. Funke H.Genetic determinants of high density lipoprotein levels. Curr Opin Lipidol 1997;8:189-96.

5. Pe'russe L, Rice T, Despre's JP, Bergeron J, plasma lipids, lipoproteins and post heparin lipoprotein and hepatic lipases in the heritage Family study.Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3263–69.

6. Johnson WJ, Bamberger MJ, Latta RA, Rapp PE, Phillips MC, Rothblat GH. The bidirectional flux of cholesterol between cells and lipoproteins: effects of phospholipid depletion of high density lipoprotein. J Biol Chem 1986; 261: 5766 –76.

7. Datta S, Luo C-C, Li W-H, van Tuinen P, Ledbetter DH, Brown MA et al. Human hepatic lipase: cloned cDNA sequence, restriction fragment length polymorphisms, chromosomal location, and evolutionary relationship with lipoprotein lipase and pancreatic lipase. J Biol Chem 1988; 263: 1107-10.

8. Guerra R, Wang J, Grundy SM, Cohen JC. A hepatic lipase (LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 94: 4532–37.

9. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Ghanbarian A. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population . Soc Prev Med 1988; 47: 408-26.

10. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population : Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Res Clin Practice 2003; 61: 29-37.

11. Azizi F, Rahmani M, Majid M. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): Rational and Design. CVD Prevention 2000; 3: 50-3.

12. Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, Emami H, Salehi P, Mirmiran P et al. A serum lipid level in an Iranian adult's population: Tehran Lipid and Glucose Study. Eur J Epidemiol 2003; 18(4): 311-19.

13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499–502.

14. Truett G.E, Walker J.A, Ttuett A, Mynatt R.L, Heeger P, Warman M. Preparation of PCR-Quality DNA with Hot Sodium Hydroxide and Tris (HOTSHOT). Biotechniques 1972; 29: 52-54.

15. Azizi F, Raiszadeh F, Salehi P, Rahmani M, Emami H, Ghanbarian A et al. Determinants of serum HDL-C level in Tehran urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12(2): 80-89.

۱۶. دانشپور م، هدایتی م، آذری ف، قاسمی ف ، عزیزی ف. ارتباط پلی‌مورفیسم ژن ETP (TaqI) با میزان کم HDL-C در جمعیت ایرانی . مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۲، سال پنجم (ضمیمه شماره ۴)، ۳۶۱-۳۵۵.

۱۷. دانشپور م، هدایتی م، آذری ف، قاسمی ف، عزیزی ف. ارتباط فراوانی الل B2 در ژن CETP، با میزانHDL-C در جمعیت ایرانی، ۱۳۸۳، مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۸۳،، سال ۱۱، شماره ۴۳، صفحات ۷۶۴ - ۷۵۷.

18. Zambon A, Deeb SS, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher HDL2 cholesterol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1723–29.

19. Tahvanainen E, Syvanne M, Frick MH, Motomuaki-Repo S, Antikainen M, Kesaniemi YA LOCAT Study Investigators. J Clin Invest 1998; 101: 956-60.

20. Deep S, Peng R. The C-514T polymorphism in the human hepatic lipase gene promoter diminishes its activity. J Lipid Res; 41: 155-158.

21. Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Witteman JC, van Duijn CM. The -514 C->T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(8): 3858-63.

22. Machicao F, Staiger H, Fritsche A, Guirguis A, Weisser M, Stumvoll M et al. Association of the -514C-->T polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC) promoter with elevated fasting insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-diabetic Germans. Horm Metab Res 2004; 36(5): 303-6.